

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

21

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marguerite FIÉ

Née le 2 septembre 1907 à St-Amand-en-Puisaye (Nièvre)

**LA FORMULE HEMO-LEUCOCYTAIRE
ET L'ÉTAT DE LA COAGULATION
AU COURS DE LA CHRYSOTHÉRAPIE**

(Travail de la Clinique de la Tuberculose, Hôpital Laënnec
Professeur : M. Léon Bernard)

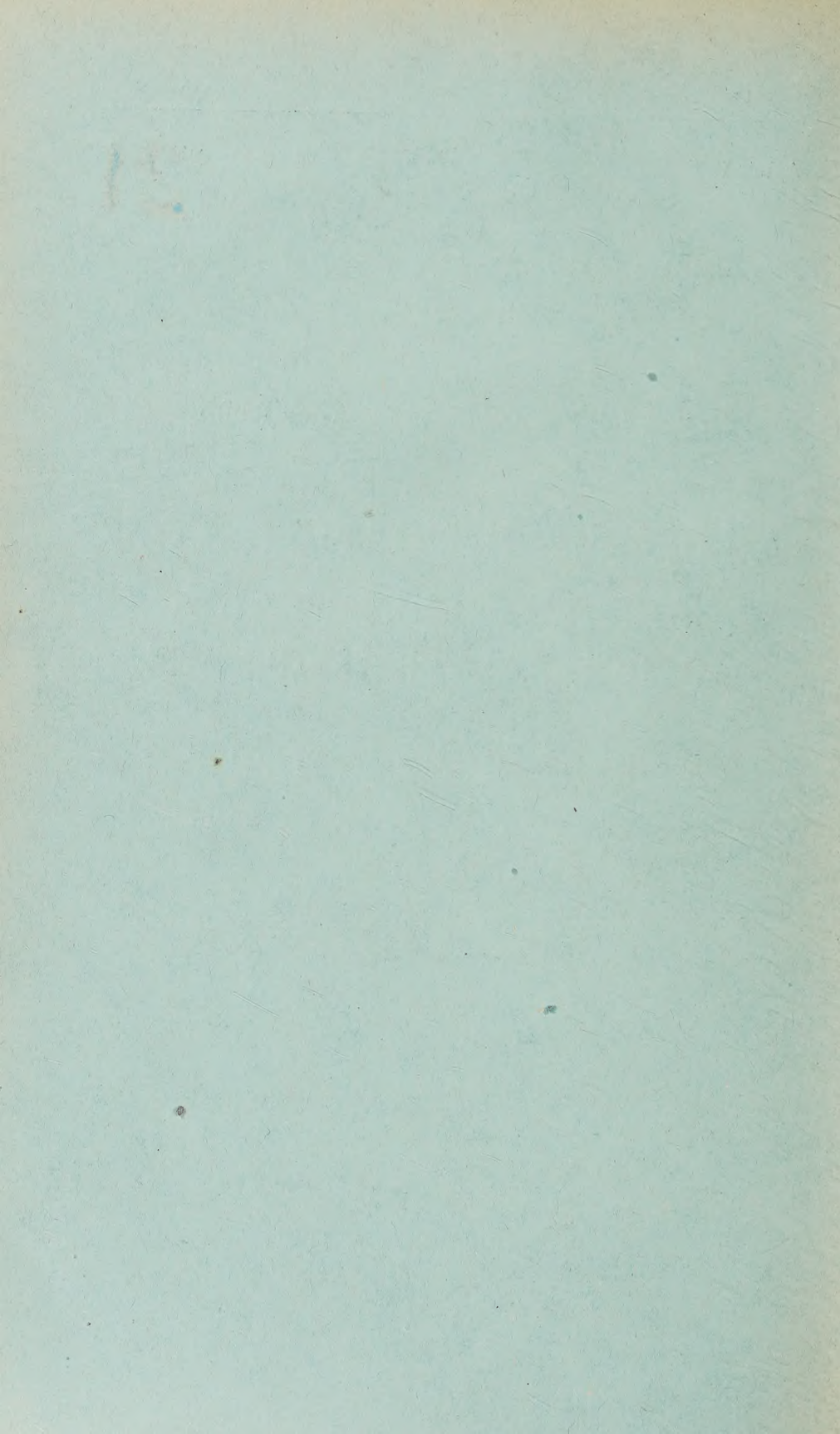
Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1935



THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550408_0033

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marguerite FIÉ

Née le 2 septembre 1907 à St-Amand-en-Puisaye (Nièvre)

**LA FORMULE HEMO-LEUCOCYTAIRE
ET L'ÉTAT DE LA COAGULATION
AU COURS DE LA CHRYSOTHÉRAPIE**

(Travail de la Clinique de la Tuberculose, Hôpital Laënnec
Professeur : M. Léon Bernard)

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1935

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E).. Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM-

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUENU..... Pathologie chirurgicale
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 SEZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) ... Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 HARVIER..... Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.

MM.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale
 MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 FREY..... Stomatologie.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE
LE DOCTEUR A. FIÉ

*Témoignage de mon affection
et de ma gratitude.*

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE
LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

*Près de qui je recueillis avec
une fervente admiration les
premières notions de l'art mé-
dical et qui a bien voulu me
faire l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A LA MÉMOIRE DE MON REGRETTÉ MAITRE
LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

*Qui m'a suggéré le sujet de
cette thèse, m'a accueilli dans
son service avec cette bienveil-
lante bonté que ses élèves ne
peuvent oublier.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur LEJARS (*in mémoriam*)

Monsieur le Docteur SAINTON

Monsieur le Docteur LABEY

Monsieur le Professeur Agrégé LIAN.

Monsieur le Docteur LESNÉ.

Monsieur le Professeur LEMAITRE.

A Messieurs, Professeur DEBRÉ, Docteur BONNET

A Messieurs, Docteur PARAF, Docteur LÉVY-BRUHL,
Docteur CH. MAYER, Docteur POIX, Docteur BARON,
M^{lle} Docteur GAUTHIER-VILLARS

A MONSIEUR JEAN BERNARD

INTERNE DES HOPITAUX

*Dont la compétence hémato-
logique nous a été d'un précieux
secours et qui a bien voulu nous
guider et nous aider dans ce
travail.*

INTRODUCTION

Les accidents sanguins consécutifs à l'aurothérapie apparaissent fréquents et graves si l'on en juge tout au moins par le nombre et l'importance des publications qu'on leur consacre.

Notre regretté Maître, le Professeur Léon Bernard, dont l'expérience du traitement par les sels d'or était si étendue, ne les avait au contraire que très rarement observés. Ce contraste l'avait frappé, on pouvait, à priori, en supposer divers motifs — diversité des méthodes employées — tendance naturelle des malades souffrant d'accidents toxiques à ne pas retourner consulter le médecin qui conseilla la thérapeutique responsable de ces accidents — latence enfin de ces troubles sanguins qui pourraient rester méconnus en l'absence d'examens hématologiques méthodiques.

Le Professeur Léon Bernard pensa qu'une telle étude systématique méritait d'être reprise, ce sont les résultats de ce travail accompli sous sa direction que nous nous proposons d'exposer ici.

HISTORIQUE

Les hémorragies provoquées par les sels d'or furent connues avant même les travaux de l'Ecole danoise à partir desquels la chrysothérapie prit vraiment son essor.

En 1919, Kate Frankenthal publie les premiers cas d'accidents hémorragiques, la même année Backmeister voit survenir des métrorragies abondantes chez des malades traitées par le krisolgan.

Dans les années qui suivent les relations de tels accidents se font rares, mais depuis 1930 les observations se sont multipliées.

Les études consacrées à l'action de l'or sur le sang se divisent en deux classes :

Les unes veulent trouver dans l'analyse hématologique minutieuse et répétée, soit un critère de l'amélioration, soit un test annonçant l'imminence d'accidents toxiques et invitant à suspendre la thérapeutique aurique. A cette première série de travaux, enthousiastes ou critiques, sont attachés, en France, les noms de MM. Dumarest, Pavie et Mollard, Fores-

tier, Coste et Bourderon, Lacapère, Gougerot, etc. ; à l'étranger, ceux de Sayé, de Della Fovera, de Schröder, Galatzer et Sachs, de Mattei, de Flarper et Perruchia etc...

D'autres publications décrivent les hématoopathies graves déclenchées par les sels d'or.

Les accidents hémorragiques les premiers connus ont été aussi les plus souvent observés, (Stuhl, Raimondi et San Giovanni, Bonafé et Mollard, Farjon, Hudelo, Rabut et Geix, Anicet et Godard, Burnier et Jansion, Gougerot et Blum, Laignel-Lavastine et Reyt etc...), mais l'étude systématique en a surtout été faite par M. P.E. Weill qui en a repris la description clinique, fixé les caractères hématologiques, approfondi le mécanisme.

Depuis les travaux de M. P.E. Weil et de ses élèves, M^{lle} Gross, Bousser, de nouvelles observations ont été publiées. MM. Hinault et Braillon ont rapporté huit cas de purpuras auriques.

MM. Gougerot et Blum, Moulinier, Chaniel en ont également observé.

Décrite en premier par M. Jacob et Douady en 1930, l'agranulocytose aurique a été vue depuis par de nombreux médecins (Jacquelin et Allanic, Achard, Coste et Cahen, Ameuille et Braillon, Flandin, Escalier, Sassier et Joly, Angeras et Ginsbourg, Ameuille, Kudelski Joseph etc... Les études de

M. Ameuille et de son élève Braillon ont permis de noter la diversité des types cliniques observés, de surprendre des formes latentes, de montrer l'intérêt des formes associées. Elles ont apporté, comme le soulignent MM. P.E. Weill et Chevallier, une importante contribution à la pathologie générale des maladies du sang et ont notablement enrichi leur connaissance.

Le développement des recherches chimiques et expérimentales n'a pas encore atteint une telle ampleur. Il faut cependant citer ici les travaux de M. P.E. Weil démontrant l'action de l'or sur la coagulation in vitro, ceux de MM. Fiessinger et M^{lle} Laur qui mettent en évidence le dépôt d'or sur les granulations leucocytaires et ceux plus récents consignés dans la thèse de M. Fautrel.

EXPOSÉ

Notre étude a porté sur 150 malades environ. Les uns étaient hospitalisés, les autres venaient toutes les semaines recevoir au dispensaire les injections de sels d'or. De ces 150 malades, 101 seulement peuvent être retenus, les 49 autres malades n'ayant pas été suivis assez régulièrement pour qu'on fasse état des examens pratiqués chez eux.

Toutes les variétés de tuberculose pulmonaire, des formes les plus bénignes aux formes les plus graves étaient représentées. Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier, du point de vue qui nous occupe, des malades non tuberculeux.

Le thiosulfate double d'or et de sodium (crisalbine) en injections intra-veineuses était employé dans la très grande majorité des cas. Quelques malades avaient été soumis à des thérapeutiques différentes (allochrysine, myoral).

Nous reviendrons sur le rôle, dans le déclenchement des troubles, de la fréquence des injections, de la dose injectée, de la durée du traitement. Dès maintenant,

on peut indiquer que nos malades se classaient de ce chef en trois groupes :

1^o 27 malades soignés depuis plusieurs années, ayant reçu des quantités d'or considérables.

Nous bornant à quelques examens chez chacun d'entre eux, nous avons simplement voulu étudier le retentissement tardif d'une thérapeutique importante et prolongée.

2^o Pour un second groupe de 64 malades, nous avons, au contraire, entrepris l'étude hématologique dès le début du traitement aurique et nous avons suivi le sang des malades de semaine en semaine, plusieurs mois durant, cependant que se poursuivait la thérapeutique.

3^o Chez 10 malades enfin, nous avons étudié l'effet immédiat de l'injection aurique par des prélèvements faits respectivement une demi heure, deux heures, trois heures, six heures, douze heures, vingt-quatre et quarante-huit heures après elle.

Il va de soi que chez les malades des deuxième et troisième groupe, l'examen hématologique a toujours été fait avant le début du traitement.

Notre étude a porté sur les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes, plaquettes) et sur la coagulation (durée de la coagulation, aspect du caillot, temps de saignement).

L'action de l'or sur les constituants chimiques du sang n'a pas été étudiée.

PREMIÈRE PARTIE

Etude analytique de la formule hémoleucocytaire

CHAPITRE PREMIER

GLOBULES ROUGES

Le nombre et la qualité des globules rouges sont peu troublés par l'aurothérapie.

Deux ordres de modifications ont été signalées.

Les auteurs espagnols (Sayé, Valdes-Lambea, Pittaluga et Covisa, Bérengue, Gomez et Garcia, Otero, Sayago et Villafane Lastra) ont remarqué que l'or avait une action heureuse sur l'anémie des tuberculeux ; les améliorations notées sont de l'ordre de 500.000 à 1.000.000 de globules rouges pour une anémie de 3.000.000 ; la teneur en hémoglobine croît parallèlement.

L'anémie aurique, l'anémie accident de l'aurothérapie a été observée ; elle est très rarement isolée ; dans les cas cependant où elle évolue sans altération

notable des globules blancs, elle se présente comme une anémie aplastique grave se terminant rapidement par la mort. Il en était ainsi dans le cas récent de M. Courtois : l'anémie était de type pernicieux (1.300.000 globules rouges), la mort survint en quinze jours.

Il est un peu moins exceptionnel de voir l'anémie associée à des altérations leucocytaires : l'observation de MM. Jacquelin et Allanic rentre dans le cadre de l'anémo-aleucie hémorragique, type Erlich-Franck.

Il est important en revanche de noter que les agranulocytoses aériques pures sont plus fréquentes que les formes associées à une anémie.

Dans la plupart des observations récemment publiées, le contraste est remarquable entre la diminution considérable des leucocytes et l'intégrité presque complète des éléments rouges.

On compte 4.000.000 de globules rouges dans le cas de MM. Jacob et Douady ; 4.600.000 dans un cas de MM. Achard et Coste,

3.500.000 à 5.000.000 dans les cas de M. Brailon.

4.350.000 dans celui de MM. Flandin, Escalier, Sassier et Joly,

4.504.000 dans l'observation de Margarot, Rimbaud et Betoulières.

L'anémie peut enfin être secondaire à des hémorragies graves provoquées par les sels d'or. Son étude se confond alors avec celle des purpuras aériques.

Nous n'avons pas observé chez les malades objets de notre étude, des variations importantes du nombre des globules rouges.

a) Sans doute, chez les malades du premier groupe (tuberculeux soignés depuis plusieurs années par l'aurothérapie), trouve-t-on des chiffres assez divers :

— chez neuf malades, le nombre des globules rouges varie de 3 à 4.000.000,

— chez quatorze d'entre eux, il se tient entre 4 et 5.000.000,

— chez les quatre derniers enfin, il dépasse 5.000.000, atteignant même 5.300.000 et 5.800.000.

Mais les numérations globulaires chez ces malades n'ont pas été faites avant le début du traitement aurique et on ne saurait faire état de la diversité de ces chiffres absolus. Tout au plus, peut-on noter l'absence d'anémie importante et la légère tendance polyglobulique notée dans quelques cas.

b) L'étude, au contraire, des variations relatives chez des malades suivis régulièrement pendant le traitement met bien en valeur l'amplitude modérée de ces variations.

1° Chez douze malades, le nombre des globules rouges diminue lentement pendant le traitement.

Voici, par exemple, les variations constatées chez le malade n° 34.

25 avril	1 ^{er} mai	15 mai	6 juin	19 juin	5 juillet	18 août	10 sept.
4.200.000	4.100.000	4.000.000	4.050.000	4.000.000	3.900.000	4.000.000	3.900.000

2° Chez onze malades, on constate au contraire une augmentation légère du nombre des globules rouges, malade n° 42.

18 avril	28 avril	15 mai	10 juin	24 juin	9 juillet	19 août	15 sept.
3.750.000	3.850.000	3.800.000	3.800.000	4.000.000	4.150.000	4.150.000	4.150.000

3° Mais dans la très grande majorité des cas (41 cas), le nombre des globules rouges ne se modifie nullement au cours de la thérapeutique aurique.

Tantôt, il reste remarquablement stationnaire, tantôt il présente (ou paraît présenter) d'un examen à l'autre de minimas oscillations.

Voici quelques exemples tirés de ce groupe :

Cas	15 avril	1 ^{er} mai	12 mai	1 ^{er} juin	16 juin	1 ^{er} juillet	10 août	10 sept.
N°48	4.300.000	4.250.000	4.300.000	4.300.000	4.250.000	4.300.000	4.300.000	4.250.000
N°59	4.900.000	5.000.000	4.900.000	4.850.000	5.000.000	5.050.000	4.950.000	4.950.000
N°71	4.200.000	4.200.000	4.400.000	4.250.000	4.250.000	4.200.000	4.200.000	4.150.000

Les variations de l'hémoglobine vont de pair avec celles du nombre des érythrocytes. Nous n'avons pas observé de modifications notables de la forme de la taille des hématies.

Dans deux cas (cas n° 42 et n° 49) le sang contenait des hématies nucléées (normoblastes) mais en tout petit nombre :

1 pour 100 leucocytes dans le cas n° 49.

2 pour 100 leucocytes dans le cas n° 42.

Le cas n° 42 est celui déjà signalé où se manifesta une légère polyglobulie.

Dans le cas n° 49, on comptait 4.500.000 globules rouges. M. Braillon a aussi observé la présence d'hématies nucléées dans le sang, mais il s'agissait d'une myélose aurique grave. Nous ne pensons pas qu'il faille attacher grande signification à cette réaction normoblastique si discrète, si rare, et sans doute fortuite que nous avons pu saisir.

En conclusion, il est permis de penser que l'or n'agit pratiquement pas, ni sur les éléments rouges du sang, ni sur les tissus qui forment ces éléments. Les anémies auriques graves sont presque toujours des anémies secondaires aux hémorragies ; les augmentations du nombre des globules rouges constatées au cours du traitement de la tuberculose sont modérées ; elles vont de pair avec l'amélioration de l'état général et ne constituent en quelque sorte qu'un signe d'ailleurs très inconstant de cette évolution.

Une confirmation expérimentale de cette constatation clinique a été récemment apportée par MM. Leblanc et Stefanescu. Chez le lapin, subissant une intoxication chronique par les sels d'or, on ne trouve pas trace d'or sur les globules rouges ; aux mêmes auteurs, des dosages chimiques chez des tuberculeux morts en cours de traitement aurique, ont montré le même fait : fixation de l'or sur le plasma, absence d'or sur les globules rouges.

* * *

Nous n'avons pas repris l'étude de la *vitesse de sédimentation des globules rouges*.

La diminution de la vitesse de sédimentation a été signalée à plusieurs reprises (au cours de la chrysothérapie), et ce ralentissement a été considéré comme un élément favorable, comme un témoin de l'action heureuse des sels d'or sur la tuberculose (Sayé, Léon Bernard, Schröder, Galatzer et Sachs).

La sédimentation des globules rouges serait au contraire accélérée dans les cas où l'action des sels d'or est nulle ou défavorable (Galatzer et Sachs).

CHAPITRE II

GLOBULES BLANCS

Les altérations leucocytaires sont plus fréquentes, plus importantes, plus complexes.

Tantôt la réaction est à type hyperplasique et dans ce cas, elle peut porter sur la totalité des leucocytes, ou sur telle ou telle catégorie.

Tantôt les sels d'or déterminent une aplasie du système leucoformateur ou plus spécialement granulocytopoïétique.

Tantôt enfin, aucune modification importante ne se manifeste.

1° RÉACTION DE TYPE HYPERPLASIQUE.

HYPERLEUCOCYTOSE

L'hyperleucocytose est considérée par MM. Duma-rest, Pavie, Mollard et Lefèvre comme un phénomène relativement fréquent et dont l'importance est considérable. Cette hyperleucocytose constituerait le signe précoce de la réaction focale débutante ; parfois

elle pourrait être le fait de la saturation chimique, elle commanderait l'interruption du traitement.

Cette hyperleucocytose peut atteindre des niveaux élevés : respectivement : 35.000, 21.000 et 35.000 dans les trois exemples cités par M. Pavie. Parfois même, selon l'expression de M. Braillon, c'est d'une « leucocytose pseudo-leucémique » qu'il s'agit (175.000 globules blancs dans une observation de cet auteur).

L'opinion de MM. Dumarest, Pavie, Molliard et, Lefèvre n'a pas été absolument admise. MM. Coste et Bourderon en particulier, étudiant régulièrement les variations leucocytaires de rhumatisants soignés par les sels d'or n'accordent pas à l'hyperleucocytose la même importance et la même signification.

Les résultats des numérations leucocytaires que nous avons systématiquement et régulièrement pratiquées nous paraissent différents de ceux rapportés par M. Dumarest et ses collaborateurs.

Nous ne relatons et ne tenons compte que des examens faits à des malades dont le compte leucocytaire avait été recherché immédiatement avant le traitement aurique.

L'augmentation du nombre des leucocytes n'est pas rare chez les tuberculeux, surtout chez les tuberculeux évolutifs et le fait est connu depuis longtemps. Cette hyperleucocytose est en général modérée (12 à

15.000), mais peut atteindre des chiffres plus élevés (20 à 25.000); elle est surtout irrégulière, variable, sans que ses variations soient étroitement parallèles aux variations cliniques; il faut retenir ces modifications dans l'appréciation des hyperleucocytoses auriques.

Ces hyperleucocytoses auriques peuvent être divisées en deux catégories :

Hyperleucocytoses immédiates,

Hyperleucocytoses tardives.

Nous avons étudié dans le détail, les modifications sanguines, *immédiatement consécutives* à l'introduction de sels d'or dans l'organisme, les malades étant maintenus à une diète absolue pendant les douze premières heures. D'une façon constante, on observe dans les heures qui suivent l'injection une augmentation du nombre des globules blancs.

L'hyperleucocytose est en général manifeste deux à trois heures après l'injection. Tantôt elle atteint son maximum après six heures, tantôt elle s'élève encore jusqu'à la deuxième ou quinzième heure et même vingt-quatrième heure. Le plus souvent, c'est une hyperleucocytose en flèche et le nombre des globules blancs décroît très rapidement, tombant même parfois au-dessous de son niveau antérieur qu'il ne regagnera qu'ultérieurement.

Parfois le nombre des globules blancs ne décroît que lentement et le retour au chiffre préalable à l'injection ne se fait que tardivement.

L'hyperleucocytose est d'importance très variable, habituellement le sommet de la courbe leucocytaire oscille entre 18 et 25.000 leucocytes, mais nous avons à plusieurs reprises constaté des hyperleucocytoses dépassant 30 et même 35.000. Parfois l'accroissement du nombre des leucocytes est minime, mais nous ne l'avons jamais vu faire défaut.

Le degré de cette réaction leucocytaire ne nous a pas paru en relation avec la dose de sels d'or injectée. Il semble en rapport plus étroit avec l'état de la leucocytose avant l'injection : l'hyperleucocytose est particulièrement considérable chez les malades dont la leucocytose est faible avant l'injection.

Les quelques exemples suivants montrent bien les caractères de cette réaction leucocytaire :

	M ^{me} B. N° 96	M ^{me} L. N° 94	M ^{me} Br N° 98	M. D. N° 99	M ^{me} G. N° 81
Avant toute injection	11.000	8.500	14.500	12.200	17.800
Une demi heure après	12.000	8.500	14.500	13.000	18.500
Deux heures après	12.500	10.500	16.000	19.000	20.800
Trois heures après	16.000	19.000	18.000	22.000	21.100
Six heures après	23.000	28.000	18.000	31.000	22.400
Dix heures après	9.000	21.000	16.000	36.000	31.600
24 heures après	13.000	16.500	15.000	29.000	18.200
48 heures après	12.500	13.000	14.000	19.000	16.500
72 heures après	11.000	9.000	14.000	14.000	12.800

Cette hyperleucocytose immédiate se retrouve après chaque injection aurique au cours du traitement. Exemples :

	M ^{me} G. N° 81	M ^{me} H. N° 86	M ^{me} Ha. N° 82
Avant la première injection	17.800	9.800	9.200
Après	31.600	16.200	12.640
Immédiatement avant la 2 ^e inject.	12.800	7.900	9.300
Après	21.600	10.480	10.640
Avant la 3 ^e injection	10.300	8.800	7.000
Après	23.440	14.200	13.520
etc...			

Cette hyperleucocytose immédiate n'est d'ailleurs nullement particulière à l'injection de composés auriques. L'introduction dans l'organisme d'un grand nombre de produits par voie intra-veineuse provoque des réactions identiques. En particulier, l'étude du sang des sujets soumis aux injections d'arsénobenzol a montré des modifications très voisines.

Il ne nous a pas paru qu'on dut tenir compte du degré de la réaction leucocytaire immédiate dans la conduite ultérieure du traitement. Nous avons vu que cette réaction leucocytaire n'est guère différente, qu'il s'agisse d'une injection du début de la période thérapeutique ou faite plus tardivement. Nous n'avons pas vu de rapport entre ses caractères et la survenue possible d'une poussée focale ultérieure ou d'accidents toxiques.

Pour banale qu'elle soit, cette réaction précoce est importante à connaître : les examens hématologiques

pour qu'on puisse tenter d'en tirer des enseignements, doivent être faits chez les tuberculeux en traitement aussi loin que possible de la date de l'injection précédente. Il est commode de les faire le jour où l'on pratique cette injection, juste avant l'injection.

Nos constatations se rapprochent de celles faites par Della Fovera qui a observé après l'administration de cyanure d'or et de potassium une notable hyperleucocytose portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles.

Elles s'écartent des faits rapportés par M. Gougerot qui a vu dans quelques cas survenir une leucopénie peu après l'injection et le nombre des globules blancs ne dépasser ensuite que de peu son taux antérieur avant de le retrouver. Cette leucopénie est extrêmement précoce; peut-être est-ce faute d'avoir examiné le sang des malades dix ou quinze minutes après l'injection que nous ne l'avons pas surprise.

L'examen hématologique fait avant le début de la série thérapeutique permet, dans une certaine mesure, d'éliminer les hyperleucocytoses tuberculeuses. L'examen fait juste avant l'injection permet d'éliminer les hyperleucocytoses auriques éphémères. Ces causes d'erreur éludées, on apprécie plus aisément la fréquence et le sens des modifications leucocytaires.

Chez 31 des 64 malades ainsi étudiés, une *hyperleucocytose tardive* notable se manifesta.

Elle survint :

Chez 3 malades au cours de la première semaine du traitement,
Chez 5 malades au cours de la deuxième semaine du traitement,
Chez 5 malades au cours de la troisième semaine du traitement,
Chez 4 malades au cours de la quatrième semaine du traitement,
Chez 4 malades au cours de la cinquième semaine du traitement,
Chez 6 malades au cours de la sixième semaine du traitement,
Chez 4 malades au cours de la septième semaine du traitement.

La même irrégularité se retrouve dans son évolution :

— chez deux malades seulement, on retrouve l'ascension progressive signalée par Pavie,

— chez 12 malades, l'hyperleucocytose est à peu près étale, stationnaire pendant le temps de l'observation,

— chez six malades, le nombre des leucocytes revient à la normale, après être resté élevé trois à quatre semaines,

— chez onze malades enfin, le type évolutif échappe à toute schématisation, le nombre des leucocytes variant capricieusement d'un examen à l'autre.

L'hyperleucocytose reste dans l'ensemble modérée, ne dépassant guère en valeur absolue 20.000 leucocytes et l'augmentation relative va de 20 à 80 %.

Nous n'avons pu établir de rapport entre cette hyperleucocytose, et les incidents de la thérapeutique aurique. Nos constatations viennent ici confirmer entièrement les conclusions du travail de MM. Coste et Bourderon. On ne saurait tirer argument dans la conduite de la chrysothérapie de l'augmentation des leucocytes pour interrompre ce traitement.

Neutrophilie

Comme l'augmentation du nombre des leucocytes, l'augmentation du pourcentage des polynucléaires neutrophiles a été considérée comme le témoin d'une réaction focale ou même d'une saturation de l'organisme (Dumarest, Mollard et Pavie).

Nous avons constaté que l'hyperleucocytose immédiatement consécutive à l'injection aurique s'accompagnait souvent d'une neutrophilie, ne dépassant guère 80 % et régressant rapidement.

La neutrophilie durable est rare, beaucoup plus rare que l'hyperleucocytose. Nous ne l'avons observée que chez huit malades, soit 12 % des cas.

L'augmentation du taux des polynucléaires neutrophiles est modérée, on le voit par exemple passer de 62 à 71 %, de 75 à 81 %, de 59 à 70 %.

Nous n'avons pas vu que cette neutrophilie ait une valeur indicatrice particulière.

Formule d'Arneth :

Certains auteurs ont signalé sa déviation à droite (Schröder), tandis que d'autres affirment qu'elle reste stationnaire dans 84 % des cas et ne s'abaisse jamais quand elle se modifie (Stephani et Delore).

Nous avons systématiquement étudié la formule d'Arneth, le plus souvent, elle n'est pas changée, ses modifications sont inconstantes, irrégulières. Il ne

nous paraît pas qu'il soit possible de les schématiser et à fortiori dans tenir compte dans la conduite du traitement aurique.

Eosinophilie

L'éosinophilie aurique a fourni le motif de nombreux travaux. Nous étudierons successivement sa fréquence, sa valeur pronostique.

On s'accorde à la considérer comme fréquente. Pavie, Mollard, Lefèvre l'observent chez 18 malades sur 57, Coste et Bourderon chez 10 malades sur 41.

Nous avons compté :

— chez 27 malades examinés après plusieurs années de traitement trois éosinophilies dépassant 5 % ;

— chez 64 malades régulièrement suivis depuis le début du traitement, quatorze éosinophilies dépassant 5 % ;

— chez dix malades étudiés quant aux effets immédiats de l'injection, une éosinophilie dépassant 5 %.

Dans la majorité des cas, l'éosinophilie reste modérée, variant de 5 à 12 %. Dans un petit nombre d'observations seulement, on la voit atteindre des chiffres considérables : 38 % (Pavie), 25 % (dans une de nos observations).

Les éosinophilies auriques peuvent être séparées en deux groupes, selon qu'elles *accompagnent ou non des accidents cutanéomuqueux*.

La première éventualité est la plus commune.

Chez 14 des 17 malades de Pavie, existaient des manifestations cutanées ou muqueuses.

L'éosinophilie est aussi associée à des exanthèmes, à des érythrodermies dans les observations de Capuani, de Margerot.

L'évolution de cette éosinophilie a été discutée. MM. Pavie et Mollard, avaient pu noter, dans un certain nombre de cas, la modification sanguine avant les accidents. Récemment, M. Jullien, au contraire a vu survenir une érythrodermie passagère, alors qu'une numération faite quelques heures avant était normale, les accidents paraissant ainsi précéder l'apparition d'éosinophiles dans le sang.

Des 18 malades chez lesquels nous avons noté une éosinophilie, huit présentaient des accidents cutanéomuqueux, à savoir :

- dans deux cas, une éruption morbilliforme,
- dans deux cas, simplement du prurit,
- dans quatre cas, des aurides buccales.

L'évolution de l'éosinophilie est dans ces cas strictement parallèle à celle des éruptions. L'éosinophilie apparaît avec l'éruption et disparaît avec elle.

Son intensité n'est pas directement en rapport avec l'intensité des accidents cutanés. Enfin, elle est constante, et comme Pavie et Mollard, nous n'avons pas vu d'éruption survenir sans que se manifesta

l'éosinophilie — ce qui d'ailleurs ne peut nous étonner, puisque de nombreux eczémas, les dermatoses les plus diverses, toxiques, infectieuses s'accompagnent fréquemment, on le sait, de modifications sanguines identiques.

Cette éosinophilie purement symptomatique ne peut guère donner d'indications quant à la reprise du traitement aurique. Sa valeur est identique mais non supérieure aux renseignements que fournit la simple évolution des symptômes cliniques.

Les discussions portent surtout sur *la signification des éosinophilies isolées*. — Trois opinions ici se font jour :

Les uns tendent à leur reconnaître une valeur pronostique fâcheuse. Dumarest, Pavie et Mollard vont jusqu'à arrêter la chrysothérapie si l'éosinophilie dépasse 8 %. L'éosinophilie survenant au cours du traitement aurique leur paraît exprimer un type de réaction de refus de l'organisme dont les caractères cliniques et les modalités d'apparition sont ceux de l'intolérance cutanée et générale. Elle constitue, par sa fréquence, disent ces auteurs, un signe précieux dont la prudence veut que l'on tienne compte.

A d'autres médecins, au contraire, l'éosinophilie apparaît comme un indice favorable. En particulier, survenant au cours d'accidents auriques graves, l'augmentation du nombre des éosinophiles témoigne-

rait d'une heureuse réaction de l'organisme et serait le premier signe de l'évolution vers la guérison. Le professeur Achard et M. Coste, MM. Ameuille et Braillon ont rapportés des faits de cet ordre.

L'éosinophilie a été enfin considérée par certains auteurs comme dénuée de toute signification particulière.

Ces opinions divergentes méritent d'être commentées. Sans entrer dans la pathogénie, d'ailleurs fort obscure, de toutes les éosinophilies auriques ; on peut concevoir que l'éosinophilie qui accompagne une dermatose et l'éosinophilie qui annonce la terminaison d'une aplasie médullaire sont d'ordre différent. On ne saurait les comparer.

L'éosinophilie découverte en dehors de toute complication manifeste du traitement ne fut pas chez nos malades un signe annonçant des incidents ultérieurs. Nos constatations ici encore, confirment pleinement celles de MM. Coste et Bourderon. M. Julien, en recherchant systématiquement tous les mois la formule leucocytaire de ses malades a été également frappé par la fréquence de petites éosinophilies pouvant atteindre 6, 8, 10 et même 12 % sans qu'aucun trouble ne les révèle. Contrairement à ce qu'avaient indiqué MM. Dumarest, Mollard et Pavie, Lacapère, nous avons vu à plusieurs reprises survenir, persister, puis disparaître une éosinophilie sans que le malade

présentât le moindre accident cutané ou général « d'intolérance » ou d'intoxication aurique.

Mononucléose

Chez quatre de nos malades, l'hyperleucocytose s'est accompagnée d'une augmentation relative et absolue des éléments mononucléés, le nombre absolu des neutrophiles ne diminuant pas.

Cette mononucléose portait sur les grands et moyens mononucléaires plutôt que sur les lymphocytes. Dans un cas, elle a précédé de trois jours l'éclosion d'accidents muqueux.

Dans les trois autres cas, aucune complication ne survint.

Myélocytose

Nous avons vu incidemment apparaître dans le sang de nos malades une myélocytose discrète. Leur proportion ne dépassa pas 3 %. La myélocytose ne fut jamais durable. Elle n'eut aucune valeur indicatrice ; le plus souvent, elle accompagnait l'hyperleucocytose immédiate déclenchée par l'injection aur que.

2^o APLASIES LEUCOCYTAIRES

Les aleucies et les agranulocytoses auriques.

Les aplasies leucocytaires (aleucies, agranulocytoses) comptent parmi les accidents les plus graves de l'aurothérapie. Les symptômes et l'évolution de ces accidents sont aujourd'hui bien connus. Leur rareté relative doit être soulignée, un cas pour mille malades traités (Ameuille et Braillon). Nous ne l'avons observée chez aucun de nos 101 malades.

L'homme et la femme paraissent touchés avec une fréquence à peu près égale. Il s'agit le plus souvent de tuberculeux, mais parfois aussi de rhumatisants (Achard et Coste).

Le sel d'or employé est presque toujours le thio-sulfate double d'or et de sodium en injection intra-veineuse ; dans le cas de MM. Achard et Coste, il s'agissait d'un auro-thioglucoose (Solganal B).

L'agranulocytose survient le plus souvent chez des malades ayant reçu à intervalles rapprochés des doses importantes de composé aurique ; il en était ainsi chez la plupart des malades de MM. Ameuille et Braillon, dans le cas de MM. Angeras et Ginsbourg ; mais on l'a vu apparaître après administration espacée de faibles doses du médicament. (Jacquelin et Allanic, Jacob et Douady, Achard et Coste, Margarot, Rim-

baud et Bétoulières) et même des doses vraiment infimes ; l'observation relatée par M. Flandin est remarquable à cet égard : le malade avait reçu uniquement trois injections, espacées d'une semaine, de 0 gr. 10 de crisalbine.

Dans 25 % des cas, cependant (Jacob et Douady, Angeras et Ginsbourg Ameuille, Kudelski et Joseph), l'agranulocytose apparaît au début de la seconde série thérapeutique, la première série ayant été en général assez importante.

Dans les autres cas, elle apparaît au cours de la première série et presque toujours, quelle que soit la dose responsable, assez précocement. Cette précocité sur laquelle M. Ameuille a insisté est un caractère assez spécial par lequel l'agranulocytose aurique s'oppose à l'agranulocytose plus souvent tardive, apparaissant après des séries prolongées, que provoquent les arsénobenzols. Ce caractère n'est d'ailleurs pas absolument constant et M. Ameuille lui-même rapportait récemment l'exemple d'une aleucie hémorragique retardée, apparue cinq mois après le début du traitement et deux mois après la fin de la première série.

Les aplasies leucocytaires déclenchées par les sels d'or se manifestent soit sous la forme d'une agranulocytose pure, type Schultz, soit sous la forme plus complexe d'une aleucie hémorragique.

Agranulocytose pure

Forme type :

Dans un certain nombre d'observations est reproduit un tableau clinique absolument identique à celui de l'agranulocytose primitive décrite par Werner Schultz.

Le détail des observations relatées ne met en valeur aucun prodrome valable dans les jours qui précèdent l'éclosion des accidents.

Chez les malades régulièrement suivis du point de vue hématologique, la brusque chute du nombre des neutrophiles a pu précéder les troubles cliniques et donner l'éveil (Achard et Coste), mais c'est là une éventualité rare et plus souvent, (Ameuille et Braillon) on ne décèle aucune modification sanguine avant que n'éclate la maladie.

Le début a, en effet, la brutalité coutumière. Le malaise est très intense, la fièvre d'emblée très élevée.

A la période d'état, les manifestations pharyngées sont la règle. Parfois, l'angine est rouge ou pultacée, (Jacob et Douady, Achard et Coste) mais l'intensité du processus ulcéro-nécrotique est souvent remarquable. Les ulcérations peuvent d'ailleurs épargner le pharynx et se développer au contraire sur les gencives, les joues, creusant en profondeur, entraînant des nécroses osseuses importantes (Flandin).

Un caractère assez particulier à l'agranulocytose aurique est la fréquence des lésions cutanées, lésions dont on sait la rareté au contraire dans l'agranulocytose primitive, et l'on rencontre sur les téguments de larges bulles, des vésicules qui tendent à se nécroser (Flandin, Ameuille et Braillon).

L'asthénie est extrême, le visage plombé mais non pâle, la fièvre est élevée.

L'ictère, signe inconstant mais important de la maladie de Schultz est noté dans quelques observations, dans celle de M. Flandin et de ses collaborateurs où il ne s'agissait que d'un subictère, dans celle de M. Braillon où l'ictère fonça rapidement. Ces formes avec ictère sont très graves, mais non toujours mortelles. Elles mettent en lumière la curieuse affinité hépatique et médullaire associée de certains toxiques (Fiessinger).

L'étude hématologique fait le diagnostic, montrant les symptômes suivants : leucopénie considérable (autour de 1.000 globules blancs), neutropénie extrême (0, 1, 2 % de polynucléaires neutrophiles) et caractères négatifs importants : absence de réaction médullaire plastique, pas d'anémie, pas de troubles de la coagulation, pas de signe du lacet, et thrombocytose normale.

L'évolution se fait rapidement vers la mort. Quelquefois, la marche de la maladie est foudroyante

la mort survient deux jours après le début des accidents (Brailon); plus souvent, elle dure six à huit jours, la prostration augmente, les nécroses creusent et s'étendent et la mort survient.

Formes cliniques

Les *formes curables* sont moins rares au cours de ces syndromes agranulocytaires toxiques que dans l'agranulocytose primitive.

On peut en distinguer deux types :

Tantôt le tableau clinique rappelle celui des formes les plus graves et cependant l'évolution se fait vers la guérison, parfois une rechute survient, mais cette rechute elle-même peut être curable (Brailon). A ce propos, doivent être discutés les éléments du *pronostic* de l'agranulocytose arique. L'ictère est un signe de haute gravité, mais non absolument fatal. L'intensité de l'altération de l'état général peut brusquement s'atténuer. On a vu guérir des formes compliquées d'éruptions cutanées diverses. Le pronostic cependant est à peu près régulièrement fatal lorsqu'existent d'importantes lésions nécrotiques buccales et pharyngées.

L'ascension du nombre des neutrophiles est un élément sans doute très favorable mais assez tardif. On a insisté, nous l'avons vu, sur l'importance pronostique de l'éosinophilie qui, lorsqu'elle survient, indique le cours heureux qu'a pris l'évolution (Achard et Coste).

Tantôt il s'agit de *formes frustes* MM. Ameuille et Braillon qui les ont décrites, ont insisté sur leur importance.

MM. Chabaud, Lenglet, Ginsbourg en ont récemment apporté un nouvel exemple.

Une élévation thermique soudaine et durable, un abattement marqué en sont les seuls symptômes évidents que l'on attribuerait volontiers à une évolution du foyer tuberculeux. Mais les altérations sanguines sont les mêmes que celles de l'agranulocytose caractérisée.

De ces formes frustes, on peut rapprocher des formes cliniquement atypiques :

Forme purement cutanée : dans un cas de MM. Ameuille et Braillon, une éruption bulleuse de la cuisse était le seul symptôme anormal.

Forme révélée par un ictère, etc.. : ces formes frustes évoluent en règle vers la guérison. Certaines formes sont anormales par leurs caractères hématologiques :

Parfois c'est plus d'une neutropénie extrême que d'une agranulocytose qu'il s'agit, le nombre total des granulocytes n'est guère diminué, mais des éosinophiles en proportion considérable supplantent les neutrophiles dont le nombre est très diminué. Dans un cas de MM. Ameuille et Braillon, on comptait 2 % de neutrophiles et 60 % d'éosinophiles.

Parfois, il s'agit plus d'hypogranulocytose que

d'agranulocytose vraie (Chabaud, Lenglet, Ginsbourg).

Comme dans l'agranulocytose de Schultz, la période de guérison voit évoluer une leucocytose démesurée qui disparaît ensuite (75.000 globules blancs par mm³, dans un cas de M. Ameuille).

Nous avons déjà signalé les formes à *rechutes*.

Elles sont rares. Dans un cas de M. Braillon au contraire, la chrysothérapie peut, après guérison de l'agranulocytose, être reprise sans incident.

Aleucie hémorragique

Il faut distinguer des agranulocytoses aériques pures, les aleucies hémorragiques, ou mieux les anémiales aleucies hémorragiques. Ici, à l'atteinte des éléments granuleux, s'ajoutent la sidération du système érythro-poïétique et d'abondantes hémorragies.

L'aleucie hémorragique paraît moins fréquente que l'agranulocytose pure.

Les hémorragies sont souvent révélatrices : métrorragies, purpura, épistaxis. A la période d'état, elles vont dominer la scène, associées ou non aux lésions ulcéro-nécrotiques de l'agranulocytose. La fièvre est constante. L'état général est très altéré et la pâleur frappante.

L'examen hématologique montre, à côté de l'agranulocytose et de la leucopénie, une anémie considérable du type aplastique, une sous-plaquettose, un

retard de la coagulation, un allongement du temps de saignement, le signe du lacet.

La mort est habituelle.

On conçoit que selon les cas domine l'atteinte de tel ou tel des éléments du sang.

Parfois, dans un tableau d'agranulocytose pure sont retrouvés quelques éléments hémorragiques : ecchymoses, gingivorragies.

Parfois, c'est l'anémie, la pâleur blafarde des téguments, qui est l'élément essentiel.

Plus souvent, nous l'avons dit, les accidents hémorragiques dominant la scène. L'allure de la maladie est celle d'un grand purpura hémorragique, et l'agranulocytose peut rester complètement latente. Dans ces deux derniers cas, l'agranulocytose est rarement complète et plus souvent remplacée par une hypogranulocytose.

3^o ABSENCE DE MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES

Il est fréquent que les composés auriques ne modifient pas de façon sensible, ni le nombre, ni l'équilibre des leucocytes.

Cette intégrité des globules blancs n'est guère mentionnée par les auteurs, que seules, les altérations, ont retenus.

Pourtant, MM. Ameuille et Braillon écrivent à

propos de l'agranulocytose aurique, qu'aucun désordre sanguin préalable ne permet de la prévoir ; les globules blancs restent intacts jusqu'au jour où apparaît patente ou latente l'agranulocytose que l'examen de sang décele mais qu'il n'aurait pu annoncer.

Nous avons noté cette intégrité leucocytaire chez 26 des 64 malades dont le sang fut étudié régulièrement dès le début de la chrysothérapie (nous ne considérons ici que les réactions durables et non l'hyperleucocytose éphémère et banale déjà signalée qui suit chaque injection).

Chez ces 26 malades, le nombre des leucocytes resta immuable ou ses variations furent insignifiantes (inférieures à 5 %) ; le pourcentage des neutrophiles et celui des éosinophiles ne se modifiant pas.

Tantôt, il s'agissait de malades dont le sang blanc était tout à fait normal (9 cas) ; tantôt existait avant le traitement aurique une hyperleucocytose modérée (17 cas). Aucun de ces malades ne présentait d'éosinophilie dépassant 2 %.

Cette intégrité leucocytaire ne nous a paru modifiée que par les complications cutanées, nous avons déjà rappelé l'éosinophilie symptomatique qui les accompagne ; les autres incidents de la thérapeutique aurique (nous n'avons pas observé d'accidents) ne la modifie pas.

Le tableau suivant rend bien compte de l'absence

de toute valeur indicatrice des modifications de la formule leucocytaire.

Cas s'accompagnant :		Accidents cutanés ultérieurs	Accidents muqueux	Diarrhée
— d'hyperleucocytose	31	1	2	2
— d'éosinophilie	14	0	0	1
— Absence de modifications sanguines	26	3	2	2

En conclusion, l'examen des globules blancs fournit peu de renseignements utiles au cours de la poursuite du traitement aurique. On ne peut espérer en la pratiquant systématiquement déceler les signes prémonitoires d'une complication. On aura parfois la surprise de déceler une agranulocytose latente, mais la rareté de ces faits restreint beaucoup l'intérêt des numérations leucocytaires systématiques chez les tuberculeux traités par l'or.

Mécanisme de l'action de l'or sur les globules blancs

Les altérations leucocytaires n'ont donc pas la valeur pronostique qu'on a voulu leur prêter ; mais ces altérations n'en sont pas moins assez communes et soulèvent des problèmes pathogéniques complexes.

Il est vraisemblable que l'or agit à la fois sur le système leucopoïétique et sur les globules blancs eux-mêmes.

L'atteinte du système leucopoïétique est prouvée par les constatations anatomiques. L'autopsie de

malades morts d'agranulocytoses auriques a montré les mêmes lésions aplasiques que dans la maladie de Schultz, et en particulier la disparition complète des éléments granuleux.

Nous avons tenté d'en apporter une confirmation expérimentale, en introduisant directement l'or dans la moelle osseuse du rat et du cobaye, selon la technique déjà utilisée par M. Jean Bernard, pour le goudron ¹

Mais nous n'avons jusqu'ici connu que des échecs

Les faibles doses ne provoquent pas d'accidents sanguins.

Les fortes doses déclenchent des hémorragies graves sur lesquelles nous reviendrons et qui tuent l'animal avant sans doute que l'aplasie hémoleucocytaire n'ait le temps d'évoluer.

Peut-être de très faibles variations dans la quantité d'or injecté permettraient-elles d'atteindre électivement le système leucopoïétique, c'est là l'objet d'expériences actuellement en cours.

La fixation de l'or par les leucocytes granuleux a été démontrée par M. N. Fiessinger et Mme C.M. Laur. Par la méthode de Christeller-Kurosu ces auteurs ont constaté la présence de granulations brunâtres ou jaunes, réfringentes, peu nombreuses,

1. Jean Bernard, *L'érythroleucémie expérimentale provoquée par le goudron*, « Le sang », 1934, N° 1, p. 27.

disposées dans le protoplasma des polynucléaires chez des sujets traités par la crisalbine, ou chez des cobayes ayant reçu des injections d'allochrysine. La quatrième ou la sixième heure après la troisième injection semble le moment optimum pour obtenir ces images.

Il est possible, et c'est là l'hypothèse que formulent M. N. Fiessinger et M^{me}. C.M. Laur, que l'or étant transporté électivement par les polynucléaires granuleux, entraîne automatiquement des troubles fonctionnels de ces leucocytes et une altération dégénérative de leur structure. Il pourrait en résulter sous l'effet de leur destruction répétée dans la circulation périphérique un épuisement de la fonction granulogénétique de la moelle osseuse et ainsi s'expliquerait l'apparition d'une agranulocytose.

On est tenté de voir dans cette action directe sur les leucocytes, l'explication surtout des hyperleucocytoses et éosinophilies modérées fréquentes. La grande agranulocytose semble plutôt relever d'une action de l'or sur la moelle elle-même.

Il serait important de tenter de déceler par la méthode de Cristeller-Kurosu l'or dans la moelle même des sujets morts d'agranulocytose aigue.

CHAPITRE III

PLAQUETTES SANGUINES

Les modifications des plaquettes sanguines n'ont guère été étudiées que chez les malades présentant de grandes hémorragies.

Nous avons déjà signalé la thrombocytopénie qui accompagne parfois les aleucies hémorragiques.

Nous avons entrepris parallèlement à la numération des globules rouges et des globules blancs, la numération des plaquettes sanguines chez les malades traités par les sels d'or.

Ici encore, nos constatations n'apportent guère de fait positif. Nous les résumerons brièvement.

1° Chez les 27 malades soignés depuis plusieurs années, nous avons trouvé un chiffre de plaquettes oscillant de 300 à 400.000 — 19 fois.

de 200 à 300.000 — 4 fois.

de 400 à 500.000 — 2 fois.

de 500 à 600.000 — 2 fois.

2° Chez les 64 malades suivis régulièrement depuis le début du traitement aurique :

- cas sans modification valable : 47,
- tendance à la thrombopénie (pas de chiffres inférieurs à 175.000) : 4,
- tendance à l'hyperthrombocytose (pas de chiffres supérieurs à 600.000) : 13.

3° La poussée leucocytaire signalée dès après l'injection aurique s'accompagne dans la moitié des cas d'une crise hématoblastique modérée, ne dépassant pas en augmentation 50 % du chiffre initial, et éphémère.

Dans l'ensemble, aucune anomalie notable n'est relevée, si ce n'est une légère tendance à l'hyperthrombocytose.

DEUXIÈME PARTIE

Action de l'or sur la coagulation et les endothéliums vasculaires

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CLINIQUE

L'or ne modifie que rarement la coagulation chez l'homme et les modifications quand elles existent sont loin d'être toujours manifestes.

Aussi, peut-on ici discerner trois ordres de faits :

- 1° Les cas sans modifications aucune de la coagulation ;
- 2° Les cas où cette modification reste latente ;
- 3° Les états hémorragiques auriques manifestes.

1° CAS SANS MODIFICATION DE LA COAGULATION ET SANS ALTÉRATIONS ENDOTHÉLIALES MANIFESTES

Dans la très grande majorité des cas, la coagulation du sang n'est pas retardée chez les malades soumis au traitement aurique.

MM. P.E. Weil et Bousser ont déjà signalé la rareté des accidents hémorragiques.

L'étude systématique que nous avons poursuivie nous montre que :

— de 27 malades soignés depuis plusieurs années par les sels d'or, 23 ne présentent aucune altération de la crase sanguine. La coagulation se fait chez eux entre cinq et dix minutes, le caillot est rétractile, le temps de saignement ne dépasse pas trois minutes, il n'y a pas de signe du lacet.

Cette absence de modifications se retrouve dans une proportion à peu près analogue chez les 64 tuberculeux dont nous avons pu suivre le sang par des examens répétés pendant plusieurs mois.

La coagulation, le saignement provoqué, le caillot étaient normaux chez 55 d'entre eux.

2^o MODIFICATIONS LATENTES DE LA COAGULATION.

LATENCE DU SIGNE DU LACET

Les modifications latentes de la coagulation ne sont pas exceptionnelles. Nous avons découvert deux fois sur 27, un retard de la coagulation chez les malades soumis depuis plusieurs années à la chrysothérapie.

Nous avons vu le même retard apparaître chez six des 64 malades suivis dès le début de leur trai-

tement. Nous retiendrons surtout ce second groupe ; dans le premier, on ne saurait, en effet, faute d'examen antérieur, éliminer formellement l'hypothèse d'une altération de la coagulation préalable au traitement aurique.

Les six malades que nous retenons, se partageaient également entre les deux sexes.

Le retard de la coagulation a été constaté plusieurs semaines seulement après le début du traitement, et avec une dose totale de sels d'or variant de 1 gr. à 1 gr. 50.

Les troubles de la coagulation n'étaient d'ailleurs pas d'importance égale chez les six malades :

Chez quatre d'entre eux, la coagulation se faisait en 15 à 25 minutes — le troublé fut peu durable et disparut dès la cessation du traitement.

Chez deux malades, nous avons observé un retard très important de la coagulation, qui se faisait en 33 minutes chez l'un, en 38 minutes chez l'autre. Le trouble se constitua assez brusquement comme en témoignent les résultats des examens que nous faisons régulièrement.

	18 avril	1 ^{er} mai	15 mai	20 juin
Malade N° 52	6 min.	7 min.	13 min.	38 min.
Malade N° 63	8 min.	8 min.	12 min.	33 min.

Chez ces deux malades, la coagulation se faisait suivant le type plasmatique, chez l'un et l'autre,

l'addition de sérum normal ramenait dans ses limites normales la durée de la coagulation.

Le trouble de la coagulation a persisté trois mois après la cessation du traitement aurique avant de disparaître. Aucun accident hémorragique n'est survenu. Aucune altération hépatique ou plus généralement viscérale ne put être décélée; le tableau cytologique du sang n'était pas modifié, les plaquettes en particulier restèrent de nombre et de qualité normale.

Chez ces deux malades, le temps de saignement n'était pas allongé, on ne constatait pas de signe du lacet.

Chez trois des quatre malades ne présentant au contraire que des troubles discrets de la coagulation, le signe du lacet était manifeste. L'éruption purpurique provoquée par le lien était immédiate, importante et ne s'effaçait que lentement, le temps de saignement était normal.

Remarquons ici que chez *aucun des malades étudiés nous n'avons pu déceler des anomalies du temps de saignement*, même dans les cas où il existait manifestement des troubles de la coagulation.

En revanche, il n'est pas rare de découvrir un *signe du lacet* chez les malades soumis à la thérapeutique aurique. Nous l'avons observé cinq fois sur 91 sujets étudiés; trois fois il était absolument

isolé, nous avons néanmoins par prudence interrompu la thérapeutique ; deux fois, existait une éruption cutanée, et dans ces deux cas, le signe du lacet fut d'autant plus marqué et plus persistant que l'éruption fut plus intense.

De nombreux auteurs, en particulier MM. Hinault et Mollard, Braillon, ont signalé la fréquence du signe du lacet au cours des érythèmes auriques. Récemment, M. Jullien insistait sur l'importance de ce signe qui lui paraît « refléter d'une manière fidèle l'état de la fragilité vasculaire », et lui a permis de suivre, par ses variations, l'évolution d'accidents sanguins. Ce signe demande à être recherché attentivement, les taches purpuriques sont souvent discrètes et n'apparaissent quelquefois qu'après la cessation de la compression.

3^o LES ÉTATS HÉMORRAGIQUES POST-AURIQUES MANIFESTES

Nous avons déjà signalé l'important travail consacré par MM. P.E. Weil et J. Bousser aux états hémorragiques post-auriques.

D'après ces auteurs, les accidents hémorragiques sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Cependant, le fait est certain, mais non constant : les huit cas récents de purpuras auriques observés par

MM. Hinault et Braillon concernent quatre hommes et quatre femmes.

Ces accidents se voient au cours du traitement de la tuberculose, comme au cours de celui du rhumatisme chronique.

Chez un très grand nombre de malades, on peut mettre en évidence un terrain hémorragique antérieur de type hémogénique (tendance aux ecchymoses, épistaxis, ménorragies et métrorragies). MM. Weil et Bousser estiment même qu'une enquête attentive décèlerait constamment cette tendance hémorragique personnelle ou héréditaire, mais MM. Hinault et Braillon ne l'ont notée que chez deux de leurs huit malades.

Une atteinte hépatique (Achard, Coste et Cahen) explique parfois la prédisposition à saigner que montrent ces malades.

Un dernier facteur étiologique est à noter : chez deux rhumatisants un traitement par le thorium avait précédé le traitement aurique, et une malade de MM. Hinault et Braillon avait été soumise professionnellement à des vapeurs de benzol. On peut admettre alors que les corps radio-actifs, le benzol, jouèrent un rôle préparant dans l'étiologie du syndrome hémorragique déclenché par l'or.

La date d'apparition des accidents est variable. Tantôt ils sont précoces, tantôt ils sont tardifs.

MM. Gougerot et Blum ont vu un syndrome hémogénique survenir quatre mois après la fin du traitement.

Avec MM. P.E. Weil et Bousser, on peut décrire quatre formes cliniques.

a) *Hémorragies isolées* (épistaxis ou ménorragies, plus rarement gingivorragies et hématémèses).

b) *Eruptions purpuriques simples* sans hémorragie ou avec hémorragies discrètes.

Le purpura est localisé aux membres inférieurs ou généralisé. L'évolution se fait par poussées. Parfois le tableau clinique est celui du purpura rhumatoïde (Hinault et Braillon).

c) La forme la plus importante se présente comme un *grand purpura aigu hémorragique*.

Le début en est parfois insidieux, annoncé par un purpura ecchymotique discret, mais le plus souvent il est brutal, inopiné.

Les hémorragies dominent la scène ; elles sont cutanées, sous-cutanées, muqueuses (épistaxis, gingivorragies), viscérales (hématémèse, hématurie, hémorragies intestinales hémoptysies), multiples, abondantes, répétées, elles s'accompagnent d'une anémie grave, d'une altération importante de l'état général. L'évolution est souvent fébrile.

L'examen hématologique révèle constamment des modifications importantes : le temps de saignement

est allongé, la coagulation est très retardée, le caillot est irrtractile. On trouve le signe du lacet, le nombre des plaquettes est très diminué.

L'anémie rouge est en général fonction de l'importance des hémorragies. Les leucocytes, le plus souvent, ne sont pas modifiés ; parfois, pourtant, une aleucie avec neutropénie évolue parallèlement au syndrome hémorragique.

La mort, lorsqu'elle survient, est le fait soit d'une hémorragie, soit d'un syndrome plus complexe d'intoxication avec oligurie, œdème des membres inférieures, mort dans le collapsus (Burnier, Hudelo, Amat, Fourcade).

La guérison est plus fréquente (P.E. Weil et Bousser).

Elle survient après plusieurs semaines d'évolution irrégulière, aidée par le traitement, en particulier par les transfusions sanguines.

d) *Formes associées.*

A côté de la forme associée à une anémie évoluant pour son propre compte à une aleucie avec neutropénie réalisant des groupements divers, il faut signaler la forme associée à un ictère. L'origine hépatique des troubles est ici vraisemblable : le foie est gros, la résistance globulaire normale. La guérison est fréquente, la mort est signalée dans quelques observations.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE

Les troubles de la coagulation peuvent être reproduits *in vitro* ; *in vivo* les syndromes hémorragiques sont de réalisation beaucoup moins aisée.

1^o ACTION ANTICOAGULANTE DES SELS D'OR *IN VITRO*

Les auteurs allemands, Issekutz et Leinzinger en 1930 avaient observé que la sanocrysine, le krisolgan, le triphal, le solganal entravaient la coagulation. Elle était également retardée par le cyanure d'or et de potassium et par le chlorure d'or.

Mais ce sont surtout les remarquables recherches poursuivies par M. P.E. Weil et M^{lle} Gross, qui ont montré la puissante action incoagulante des sels d'or *in vitro*. Tous les sels d'or essayés (crisalbine, allochrysine, lopion, tryphal, solganal A. Krisolgan) ont présenté la même action sur la coagulation du sang, tant sur le sang humain que sur le sang de lapin.

Quelques gouttes d'une solution faible de chacun

de ces différents sels (2 à 5 %) suffisent à retarder considérablement (15 à 48 heures) la coagulation, ou même à rendre complètement incoagulables les 5 à 10 cc. de sang auxquels on les a ajoutés.

La coagulation est de type plasmatique, le caillot blanc se rétracte mal, le caillot rouge s'émiette secondairement ou se redissout en donnant peu de sérum.

Le plasma aurique reprend un temps et un mode de coagulation normale par l'adjonction de quelques gouttes de sérum sanguin frais ou par des extraits d'organe (P.E. Weil et M. Gross).

Nous avons à maintes reprises vérifié *in vitro* ce pouvoir incoagulant des sels d'or : ce pouvoir est absolument constant. Le sang additionné d'or prend les caractères du sang de la grande hémophilie humaine. Les mêmes agents rectifient la coagulation de l'un et de l'autre.

L'addition ultérieure d'un sel de calcium ne corrige pas le vice de coagulation dû aux sels d'or (P.E. Weil). Nous avons cherché si le retard de coagulation était déclenché par la solution de crisalbine et de gluconate de calcium aussi bien que par la crisalbine seule. Le sang de divers sujets sains et malades a été étudié : le retard de coagulation est absolument le même que l'on ajoute la crisalbine seule, en solution isotonique, ou la solution de crisalbine et de gluconate de calcium couramment employée en thérapeutique.

Dans une thèse récente, M. Fautrel étudiant l'action des sels d'or sur le sang et en particulier de trois de ces sels : crisalbine, allochrysine et crysiodal, composé non soufré, mais contenant de l'iode et du cadmium, arrive aux conclusions suivantes la crisalbine et l'allochrysine diminuent la coagulabilité tandis que le crysiodal augmente la rapidité de la coagulation, mais par contre est hémolysant et antirétractile.

L'auteur explique cette différence d'action par la complexité des sels d'or dans lesquels les différents corps associés peuvent intervenir.

Par contre, M. P.E. Weil recherchant l'effet du soufre sur la coagulation, a bien montré que l'hypo-sulfite de soude seul ne la modifie pas et que l'or seul était responsable.

Les recherches expérimentales de MM. Leblanc et Stefanescu ont montré qu'au cours de l'intoxication aurique chronique, l'or se dépose sur le plasma. Sans doute, la quantité d'or déposée est-elle faible :

0 mmg. 71 pour 48 gr. de plasma dans un cas,
0 mmg. 35 pour 32 gr. de plasma dans l'autre,
mais les travaux de M. P.E. Weil montrent bien qu'une petite quantité de sels d'or suffit à produire l'incoagulabilité.

Chez l'homme, la fixation des sels d'or sur le plasma est vraisemblablement très inégale dans son importance d'un malade à l'autre ; elle ne se produit pas

dans l'intoxication aiguë et ceci rend compte de l'absence de retard de la coagulation après une injection d'or (Paraf, P.E. Weil et Bousser). Mais au cours des traitements prolongés, on peut l'observer et sans doute est-ce par ce mécanisme qu'il faut expliquer les troubles latents de la coagulation décelés chez certains de nos malades soumis depuis plusieurs mois à la thérapeutique aurique

REPRODUCTION CHEZ L'ANIMAL DU SYNDROME HÉMORRAGIQUE AURIQUE

Les sels d'or peuvent être administrés chez l'animal par diverses voies.

Nous avons chez le cobaye et chez le rat essayé à maintes reprises de reproduire le syndrome hémorragique en injectant la crisalbine par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale. Nos nombreuses expériences ont été autant d'échecs, quelles que fussent les doses injectées, le rythme des injections.

La *voie intra-veineuse* a été employée par M. P.E. Weil ; la crisalbine, l'allochrysine, le lopion, le tryphal, le krisolgan sont restés sans effet et parmi les sels injectés, seul le solganal A a réalisé l'incoagulabilité du sang *in vivo* : 40 cgr. de ce corps injectés dans les veines d'un lapin de 1.500 gr. on rendu incoagulable le sang recueilli à la carotide un quart d'heure après

l'injection ; le sang reste liquide, après sédimentation au bout de 24 heures et ne se prend en caillot qu'après 48 heures. Cette incoagulabilité du sang ne s'accompagne pas d'accidents hémorragiques.

Les auteurs allemands, Issekutz et Leinzinger avaient montré dès 1930 que l'injection de chlorure d'or chez le chat retardait la coagulation, et qu'à dose mortelle, le sang ne coagulait plus.

Récemment, M. Fautrel a pu démontrer que les sels d'or intra-veineux diminuaient la coagulabilité du sang chez le lapin une demi heure après l'injection, cette influence se manifestant jusqu'à un certain seuil, au delà duquel l'hypocoagulabilité régresse et le sang reprend rapidement sa coagulation normale. L'auteur a montré également l'atteinte de la moelle osseuse chez les lapins et les cobayes soumis à un traitement aurique, se traduisant par une densification de la moelle, une augmentation des mégacariocytes avec lésions dégénératives intenses de ces cellules.

L'introduction des sels d'or dans la *moelle osseuse* nous a permis de reproduire chez le rat le syndrome hémorragique aurique. Nos essais portent encore sur trop peu d'animaux pour être absolument valables, nous les rapportons surtout à titre indicatif. Nous avons utilisé une technique mise au point pour introduire du goudron dans la moelle osseuse par M. Jean Bernard.

Les rats en expérience, tant mâles que femelles, étaient âgés de 6 à 9 mois.

Le sel d'or employé était la crisalbine en solution isotonique. Nous avons été contraint de faire de nombreux essais en variant les doses et la concentration des solutions.

Nous retiendrons la série où furent observés des résultats nets :

Six rats sont mis en expérience. A chacun d'entre eux est faite tous les trois jours une injection intra-fémorale de 1/10 cc. d'une solution au 1/100^e de crisalbine : soit de 1 mmgr. de crisalbine cristallisée.

Deux animaux ne présentent aucun accident ; un animal meurt brutalement après la deuxième injection, chez trois rats évoluent des syndromes hémorragiques.

Les accidents se déclenchent chez deux d'entre eux après la troisième, chez le dernier après la quatrième injection intra-médullaire.

L'aspect clinique fut, à peu de chose près, le même chez les trois rats malades. Les hémorragies sont précédées d'un malaise apparent, le rat a perdu sa vivacité, il se défend à peine quand on le saisit, le poil est hérissé : cette période prodromique dure deux à trois jours. Brusquement apparaissent les hémorragies : les premières en date sont sous-conjonctivales, les yeux sont injectés, puis apparaissent des épistaxis,

le sang est rejeté par la gueule ; dans un cas survint une hématurie. La mort ne tarde pas, survenant 8, 12 ou 24 heures après l'apparition des hémorragies.

A l'autopsie, on trouve de nombreuses hémorragies viscérales, en particulier sur le foie, la rate et les poumons.

L'examen hématologique nous a montré dans les trois cas, un temps de saignement interminable (dans un cas, l'oreille incisée saigna jusqu'à la mort) ;

Une coagulation retardée mais modérément retardée (18, 30, 32 minutes), mais nous n'avons pas décelé de modifications hémoleucocytaires importantes. Le nombre des plaquettes n'était que peu abaissé : 200.000 à 300.000 au lieu de 4 à 600.000 chiffres habituels chez le rat.

La moelle osseuse (que M^{lle} Gauthier-Villars et nous l'en remercions très vivement a bien voulu examiner) était franchement hémorragique.

On y rencontrait de nombreuses hématies, quelques polynucléaires, des cellules du réticulum, pas d'éléments jeunes, ni manifestement altérés.

Mais on sait que la pauvreté cellulaire de la moelle du rat adulte rend délicate l'interprétation des images histologiques.

L'or n'a pas pu être décelé par les réactions chimiques, mais la faible quantité injectée en admettant même qu'elle eut persisté au point d'inoculation

était trop minime (3 à 4 mmgr. pour être décelable).

Il est difficile de fournir une interprétation des accidents que déclenche l'introduction d'or dans la moelle osseuse. On ne peut que signaler l'analogie de ces accidents avec le grand purpura hémorragique aurique. Tout le reste ne serait qu'hypothèses encore mal fondées. Notons encore que l'injection de quantités identiques de sérum physiologique pur ne déclenche aucun trouble hémorragique.

Les essais identiques poursuivis chez le cobaye ne nous ont pas donné de résultats positifs.

TROISIÈME PARTIE

Étiologie générale - Prophylaxie

Au terme de cette étude analytique de l'action de l'or sur le sang, on peut grouper les divers facteurs essentiels et accessoires intervenant dans cette action et s'efforcer d'en déduire quelques règles prophylactiques. Nous nous bornerons à cette synthèse pratique et laisserons délibérément de côté le problème plein d'intérêt mais encore non élucidé de la pathogénie, ce problème se posant aussi bien pour les troubles sanguins que pour les divers accidents viscéraux ou cutanés en rapport avec l'aurothérapie.

Rôle des sels d'or

Quelle que soit la conception pathogénique adoptée, le rôle des sels d'or, soit comme agent déterminant, soit comme agent simplement déclenchant des troubles, ne paraît pas douteux. La tuberculose ne réalise que très rarement de grands purpuras hémorragiques et tout à fait exceptionnellement des agranulocytoses ; le très beau cas si souvent cité de MM. Troisier et

Cotton de neutropénie tuberculeuse pure est resté isolé.

La qualité du sel d'or employé n'intervient pas dans les modifications hématiques observées. L'étude des perturbations discrètes comme celle des grands accidents conduisent à cette conception que c'est l'or métal qui est responsable et non pas, comme on pourrait le supposer, la forme physique de la préparation administrée [cristalloïde habituellement ou colloïde (Nardi)]; ni les différents éléments entrant dans la composition des sels auriques (soufre, sodium, etc...), ni le type chimique du composé.

MM. Hinault et Braillon, frappés de la fréquence des accidents sanguins depuis 1932 ont émis l'hypothèse d'une altération accidentelle des sels d'or. Mais cette altération n'a pu être prouvée et l'intérêt nouveau apporté par les hématologistes à ces accidents est sans doute l'explication la plus valable de cette apparente fréquence.

Les modifications sanguines ne sont pas en rapport direct avec la quantité d'or injectée. Nous avons vu que des agranulocytoses graves avaient suivi l'administration de doses minimales (Flandin). Dans un grand nombre de cas, des doses considérables d'or ont pu être injectées sans que survint le moindre trouble. (Ameuille).

La lecture attentive des observations montre

cependant les accidents sanguins plus fréquents chez les malades recevant des doses très importantes d'or. Aucune posologie, si faible qu'elle soit, ne met sûrement à l'abri de ces accidents ; il semble qu'on ait intérêt à ne pas dépasser les doses de 25 à 30 cgr. par injection. On ne saurait cependant être formel.

La fréquence des injections ne paraît jouer qu'un rôle assez accessoire. La durée du traitement n'intervient pas dans l'éclosion des accidents. Nous avons pu examiner des malades soignés depuis plusieurs années ; certains d'entre eux avaient reçu plusieurs dizaines de grammes d'or.

Sur les 27 malades ainsi étudiés :

8	avaient reçu une dose totale variant entre	10 et 20 gr.
12	— — — — —	20 et 30 gr.
6	— — — — —	30 et 40 gr.
1	avait reçu une dose totale de	75 gr.

Les modifications sanguines n'étaient, dans l'ensemble, pas plus importantes chez eux que chez les malades étudiés au début du traitement aurique.

Voici, à titre d'exemples, quelques examens de ces malades, pris au hasard :

Observation, malade n° 20. Mme G..., tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, chrysothérapie depuis 1931
Total : 29 gr.

Examen hématologique : G.R. — 3.956.000
G.B. — 10.600

Polynucléaires neutrophiles	65
Polynucléaires éosinophiles	1
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	22
Monocytes	12

Pas de signe du lacet. Temps de saignement : 2 m. et demi. Temps de coagulation 10 m., rétraction normale.

Observation, malade n° 11. M^{lle} C., Chrysothérapie depuis 1929.

Pas d'accidents. Total : 26 gr. crisalbine.

G.R. — 4.700.000

G.B. — 10.000

Polynucléaires neutrophiles	66
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	17
Monocytes	14

Malade n° 13. M. P..., Chrysothérapie depuis 1929.
Total : 75 gr.

Jamais d'accidents. Constante d'Ambard normale.

G.R. — 4.520.000

G.B. — 11.500

Polynucléaires neutrophiles	72
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	18
Monocytes	8

Temps de saignement : 3m. Temps de coagulation 10m.

Malade n° 6, M. R..., 23 gr. de crisalbine.

G.R. — 5.240.000

G.B. — 12.400

Polynucléaires neutrophiles 61

Polynucléaires éosinophiles 1

Polynucléaires basophiles 0

Lymphocytes 26

Monocytes 12

Temps de saignement : 3' 1/2. Temps de coagulation : 15'. Rétraction imparfaite.

Malade n° 9., Mme P M..., 30 gr. 50 crisalbine.

G.R. — 4.200.000

G.B. — 9.600

Polynucléaires neutrophiles 65

Polynucléaires éosinophiles 1

Polynucléaires basophiles 1

Lymphocytes 16

Monocytes 17

Temps de saignement : 3'. Temps de coagulation 10'. Rétraction normale.

L'espacement des séries paraît jouer un rôle dans le développement des accidents. Nous avons déjà fait remarquer qu'une proportion assez importante des désordres graves était apparue après une période de repos thérapeutique, au début d'une nouvelle série comme si le sang, préparé par la série précédente

était devenu plus sensible à l'agent chimique. On tire de cette notion un argument de plus en faveur de la méthode suivie par le Professeur Léon Bernard et Charles Mayer, d'administration continue et sans interruption de la chrysothérapie.

On peut faire ici observer, qu'en dépit du nombre considérable de malades traités, aucun accident sanguin grave n'a été observé à la clinique de la tuberculose. L'expérience permet donc de considérer comme heureuses les règles qui y sont appliquées, règles qu'on trouvera développées dans les nombreux travaux du Professeur Léon Bernard, et dont l'emploi des doses modérées, l'espacement hebdomadaire des injections, la substitution à la méthode des séries de l'administration, sans discontinuité sont les principes essentiels. Il semble également que l'emploi du gluconate de calcium comme solvant de la crisalbine réduit considérablement les incidents de la chrysothérapie tout en permettant de faire des doses plus élevées.

Une réserve doit cependant être faite : la grande rareté des accidents sanguins, même dans les statistiques les plus défavorables (1 à 10 pour mille) interdisent de tirer des conclusions formelles.

Rôle du terrain

La maladie contre laquelle est dirigé le traitement aurique ne paraît pas intervenir dans la genèse des

accidents sanguins de l'aurothérapie, et nous avons déjà souligné que des désordres hématiques graves avaient été signalés aussi bien chez les tuberculeux que chez les rhumatisants ; nous avons observé un purpura discret chez un malade atteint de poradénite traitée par la crisalbine.

Le rôle du terrain paraît essentiel dans l'étiologie des purpuras auriques. Il est capital avant d'entreprendre un traitement aurique, de rechercher par un interrogatoire attentif, la diathèse hémorragique, latente ou fruste, dont est atteint la malade. La durée et l'abondance des règles, l'apparition des métrorragies, la tendance aux ecchymoses faciles et surtout l'apparition spontanée de taches purpuriques sont les éléments sur lesquels doit porter cet interrogatoire.

Lorsqu'est ainsi décelée une tendance hémorragique, si légère soit-elle, il faut renoncer au traitement aurique. Cette règle prophylactique vaut pour la chrysothérapie comme pour le traitement arsénobenzolique. Elle ne souffre qu'une exception : l'hémoptysie ; en effet, MM. Paraf et Peney, P.E. Weil et Bousser ont bien montré que les hémoptysies ne constituaient pas une contre indication à la chrysothérapie.

Une telle enquête mettra à l'abri de la plupart des accidents hémorragiques. Aucun test ne permet, malheureusement, de soupçonner au début d'un

traitement, le terrible retentissement qu'il aura parfois sur la moelle osseuse. Peut-être n'existe-t-il aucune prédisposition individuelle (nous avons vu que contrairement aux purpuras, les agranulocytoses auriques surprenaient les hommes comme les femmes), et si la débilité granulocytaire ou granulocytopoïétique qu'ont supposée certains auteurs existe, nous ignorons les signes par lesquels elle pourrait se manifester.

Surveillance hématologique de la chrysothérapie

L'apparition au cours de la chrysothérapie de l'un ou l'autre des signes des grandes maladies sanguines que nous avons décrites, doit immédiatement faire suspendre le traitement : ainsi, une angine, qui pourrait annoncer une agranulocytose, un liseré purpurique qui pourrait être le prélude d'un syndrome hémorragique grave. Les précautions sont évidemment nécessaires, elles sont loin d'être toujours utiles ; il est fréquent que l'alarme soit donnée à tort, au contraire, s'il s'agit d'accidents graves, l'arrêt de la chrysothérapie dès l'avertissement donné par les signes discrets prémonitoires n'empêche souvent en rien le développement ultérieur des troubles.

On conçoit que l'on ait cherché dans des contrôles hématologiques une méthode prémonitoire plus valable. Nous avons déjà vu que l'étude cytologique du

sang était incapable de prévoir les désordres viscéraux et cutanés divers que l'or peut provoquer. La numération globulaire, la formule hémoleucocytaire n'annoncent pas non plus les brusques modifications sanguines qui éclatent soudain dans toute leur gravité. Force est ici de reconnaître l'impuissance de ces contrôles hématologiques. Il est parfaitement inutile de faire des examens répétés de la formule sanguine aux malades soumis aux traitements auriques.

Au contraire, il ne paraît pas sans intérêt de suivre les modifications de leur coagulation et de leur fragilité vasculaire. Il paraît vraisemblable, si l'on rapproche les troubles latents de la coagulation que nous avons pu surprendre des constatations expérimentales de M. P.E. Weil, que les malades présentant ces troubles de la coagulation étaient très exposés à des accidents hémorragiques graves. L'arrêt de l'aurothérapie a vraisemblablement — on ne saurait être formel — prévenu l'éclosion de ces accidents.

Il sera donc sage de vérifier toutes les trois semaines ou tous les mois, la coagulation et de s'assurer qu'il n'y a pas de modification du caillot, qu'on ne trouve pas le signe du lacet.

Les anomalies, nous l'avons vu, ne seront que rarement trouvées; elles n'en prennent que plus de valeur et de même que la notion d'une tendance hémorragique préalable contre-indique le traitement auri-

que, de même la découverte d'altérations endothélio-plasmatiques invite à surseoir à l'application de la médication qui a sans doute provoqué ces altérations.

Traitement des accidents sanguins auriques

Contre les accidents hémorragiques, l'hémothérapie est une arme puissante ; on pourra associer les injections intra-musculaires de sang (20 à 30 cc) et les transfusions intra-veineuses de moyenne abondance (200 à 300 cc) répétées au besoin. L'hépatothérapie (foie de veau en nature ou extraits hépatiques injectables) est un adjuvant utile.

Le traitement des agranulocytoses et plus généralement des aplasies sanguines post-auriques est très décevant. Le nombre des médications proposées rend bien compte de leur inefficacité ou tout au moins du peu de netteté de leur action.

Les transfusions restent en général sans effet. La radiothérapie du squelette à petites doses très prudes est très inconstante dans ses résultats.

Les médications leucogènes ont été conseillées. Le nucléinate de soude a été employé avec succès par M. Achard ; peut-être pourrait-on, le cas échéant, essayer les nucléotides du pentose qui ont donné aux auteurs américains de beaux succès dans le traitement des agranulocytoses primitives et des syndromes agranulocytaires post-arsénobenzoliques.

Les injections intra-veineuses de vaccin anti-chancrelleux (Dmelcos) ont été employées par MM. Ameuille et Braillon qui ont vu une amélioration à la suite de ce traitement, mais la méthode n'est peut-être pas absolument sans danger.

Les extraits de moelle osseuse ont aussi été préconisés.

En pratique, de la lecture des observations, se dégage cette impression que l'évolution est indépendante de la thérapeutique et que les divers traitements proposés restent inefficaces dans les aplasies médullaires graves, sans aucun signe de réaction plastique et qui évoluent inéluctablement vers la mort.

En pareil cas, il y aurait peut-être intérêt à tenter des injections intra-médullaires d'huile goudronnée. Les travaux expérimentaux de MM. Reilly et Jean Bernard ont montré que, dans diverses espèces animales, le pouvoir cytopoïétique du goudron s'exerce sur la moelle osseuse comme sur la peau. Sous l'influence du goudron, la moelle osseuse s'hyperplasia, des réactions polyglobuliques et leucémiques durables apparaissent. Peut-être le goudron serait-il le seul agent capable de réveiller l'asthénie d'une moelle complètement sidérée par les sels d'or (J. Bernard).

Il est logique de ne pas reprendre la chrysothérapie chez les malades ayant souffert et guéri de l'un de ces accidents sanguins graves. MM. Hinault et Braillon

ont vu chez le même sujet, trois poussées purpuriques chacune déclenchées comme expérimentalement par l'injection aurique.

Sans doute, MM. Ameuille et Braillon ont-ils pu après guérison d'une agranulocytose aurique reprendre la chrysothérapie sans provoquer de nouveaux désordres sanguins, mais cette observation dont l'intérêt, quant à la pathogénie des accidents post-auriques est très grand, ne saurait permettre d'édicter des règles de pratique courante.

CONCLUSIONS

A) L'étude de la *formule hémoleucocytaire* au cours de la chrysothérapie nous montre que :

1° Les globules rouges ne sont pas modifiés ni en nombre, ni en qualité. L'or ne paraît pas avoir d'action sur les éléments rouges du sang.

2° Les globules blancs réagissent d'une manière plus complexe.

a) par une hyperleucocytose immédiate, constante après chaque injection aurique, passagère, en flèche, sans relation avec la dose de sel d'or injectée. Elle s'accompagne d'une neutrophilie également éphémère et dans certains cas de l'apparition de quelques myélocytes (2 à 3 %);

b) par une hyperleucocytose tardive, survenant au cours du traitement, inconstante, se manifestant seulement dans 48 % des cas, après des doses totales variables de sels d'or. Elle est modérée, d'évolution irrégulière, sans rapport avec les incidents ou accidents de l'aurothérapie.

L'augmentation des polynucléaires neutrophiles

mise à part la neutrophilie consécutive à l'injection aurique est rare (12 % des cas), et n'a pas de valeur indicatrice particulière.

Les modifications de la formule d'Arneth sont inconstantes, irrégulières, impossibles à schématiser.

L'éosinophilie est fréquente, constante dans les accidents cutané-muqueux, mais ne permet pas de les prévoir, son évolution étant strictement parallèle à celle de ces accidents. Par contre, une éosinophilie isolée peut survenir, persister et disparaître sans qu'aucun accident cutané ou général « d'intolérance » ou d'intoxication ne survienne.

Les mononucléaires sont rarement augmentés.

Les sels d'or peuvent déterminer une aplasie leucocytaire, ce sont alors les accidents graves : agranulocytose, aleucies.

Enfin, il est fréquent que les composés auriques ne modifient pas le taux et l'équilibre leucocytaire (40 % des cas).

Aucune anomalie notable des plaquettes sanguines n'a été notée, sauf une légère tendance à l'hyperthrombocytose.

B) De l'étude de la coagulation et de l'état des endothéliums vasculaires nous pouvons déduire les conclusions suivantes :

1° Cliniquement, la coagulation n'est pas retardée

dans la grande majorité des cas, chez les malades soumis à l'aurothérapie, mais les troubles de la coagulation, quand ils existent, peuvent être complètement latents.

Le temps de saignement reste toujours normal.

Le signe du lacet, par contre, n'est pas rare et mérite d'être recherché.

2° Expérimentalement :

a) *in vitro*, l'or a une action anticoagulante et l'addition de gluconate de calcium ne modifie pas le retard apporté par l'or ;

b) *in vivo*, l'introduction de crisalbine dans la moelle osseuse de rat déclenche un syndrome hémorragique, avec coagulation retardée sans modifications hémoleucocytaires notables, analogue au grand purpura hémorragique aurique.

C) L'or agit à la fois sur les globules blancs et le système leucopoïétique, mais les altérations leucocytaires n'ont aucune valeur pronostique. Aucun test hématologique ne permet de prévoir le retentissement qu'aura le traitement sur la moelle osseuse ; la formule hémoleucocytaire, incapable de déceler les accidents, perd ainsi de son intérêt.

Les sels d'or pouvant déterminer des troubles latents de la coagulation, toute diathèse hémorragique contre-indique le traitement.

L'étude systématique de la coagulation, des modifications du caillot et de la fragilité vasculaire, en mettant en évidence les altérations endothélioplasmiques latentes, permet par l'arrêt de la chrysothérapie, d'éviter les accidents et peut ainsi utilement guider la conduite du traitement aurique.

Vu : le Doyen,
ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard (Ch.), Coste (F.) et Cahen (R.).** — « A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or ». (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 avril 1932), *Bulletin du 2 mai 1932*.
- Amat et Godard.** — « Syndrome de purpura hémorragique mortel après crisalbine intra pleurale », (*Soc. des Sciences Médicales et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, janvier 1930).
- Amelia (F.).** — « Contribution clinique à l'étude du purpura aurique », *La reforma Médica*, 16 septembre 1933.
- Ameuille et Braillon.** — « Sept cas de syndrome agranulocytaires auriques », (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 9 décembre 1932).
- Ameuille, Kudelski et Joseph.** — « Aleucie hémorragique d'apparition retardée, observée au cours d'un traitement par la crisalbine », (*Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1^{er} décembre 1933).
- Angeras et Ginsbourg.** — « Aleucie hémorragique (agranulocytose) post-chrysothérapique » (*Soc. Franç. d'Hématologie*, 1^{er} juin 1932, *Le sang* n° 7, 1932).
- Armand, Delille, Gavois et Bayle.** — « Intoxication aurique grave avec manifestations cutanées et modifications sanguines malgré l'emploi de doses faibles », (*Soc. pédiatrie*, Paris, 20 décembre 1932, *Rev. Franç. de pédiatrie*, n° 1, t. IX, 1933).
- Bacmeister (A.).** — « Le traitement de la tuberculose par la sanocrysine de Mollgaard » (*Deutsch Med. Wochensh.*, 30 janvier 1925).
- Bernard (Léon), et Mayer (Ch.).** — « Traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium », (*Académie de médecine*, 19 mars 1929), *Presse médicale*, 29 mai 1929.

- « Nouvelle statistique de la chrysothérapie de la clinique de la tuberculose », (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, juillet 1934).
- Bonafé et Mollard.** — « Syndrome purpurique au cours de la chrysothérapie », (*Bull. Méd. d'Hauteville*, octobre 1933).
- Brailion (J.).** — « Leucocytose pseudo-leucémique après aurothérapie », (*Le sang*, 1934, p. 99).
- « Eruption bulleuse et désordres sanguins après chrysothérapie. » (*Soc. Fr. Hémat.* 5 décembre 1933. *Le sang*, 1934, p. 227).
- « Agranulocytose à rechute terminée par la guérison après chrysothérapie », (*Le sang*, 1934, p. 231).
- « Agranulocytose au cours de l'aurothérapie. Guérison. Reprise de l'aurothérapie sans incidents », (*Le sang*, 1934, p. 352).
- « Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie », (*Soc. Fr. H.* 5 février 1934, *Le sang*, 1934, p. 356).
- Burnier.** — « Les sels d'or dans le traitement des tuberculoses cutanées », (*Arch. Dermat. syphil. de la Clin. de l'Hôp. Saint-Louis*, t. I, n° 1, mars 1929).
- Cabello de la Torre.** — « Hematémesis y melena como reacciones tardias producidas par un tratamiento sanocrisinico en un tuberculoso pulmonar », (*Rev. de Hig. de tuberc.*, 29 février 1932).
- Carvalho (L. de) et Ferreira (de Mira fils).** — « Influence des injections sous-cutanées de sanocrysine sur la sédimentation globulaire du cobaye », (*C.R. Soc. Biologie*, t. 94, n° 12, 9 avril 1926).
- Chabaud, Ginsbourg et Langlet.** — « Un cas de syndrome agranulocytaire aurique fruste », (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 novembre 1933).
- Chalier, Planchu (M.). Badinaud (C.).** — « Sur un cas de syndrome agranulocytaire post-aurique », (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 6 mars 1934).
- Coste.** — « Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or », (*Bull. et Mém. Soc. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 10, 26 mars 1934).

- Coste (F.) et Bourderon (I.).** — « Sur l'utilité des contrôles hématologiques des rhumatisants traités par l'or », (*Paris Médical*, 3 décembre 1932).
- Courtois (R.).** — « Etudes sur les accidents hématologiques de la chrysothérapie », (*Revue belge de la tuberculose* février 1933).
- Courtois.** — « Anémie pernicieuse aplastique au cours traitement chrysothérapique » (*Soc. belge d'études sur la tuberculose*, 1^{er} décembre 1932, in *Bruzelles Médical*, n° 14, 5 février 1933).
- Damestek.** — « Anémie aplastique consécutive au traitement lupus érythémateux par le thiosulfate d'or et de sodium », (*The new England Journal of médecine* 29 mars 1934).
- Dumarest (F.), Pavie, Molland et Lefèvre.** — « Modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie », (*C.R. Soc. Biol.* séance 20 juin 1931).
- « Notes sur quelques recherches hématologiques au cours de la chrysothérapie » (*Hauteville Méd.*, juillet 1931).
- Duverger.** — « Chrysothérapie : purpura hémorragique », (*Gaz. Méd. de Nantes*, n° 7, 1^{er} avril 1934, p. 175).
- Fautrel (M.).** — *Contribution à l'étude expérimentale des modifications de la coagulabilité sanguine et de la résistance globulaire par trois sels d'or.* (Thèse de Paris, 1934).
- Ferrer (J.) et Rovisa.** — « Purpura hémorragique apparu au cours d'un traitement aurothérapique » (*Tuberculosis*, novembre et décembre 1932, p. 85).
- Flandin (Ch.), Escalier (A.), Gassier (P.) et Joly (F.)** — « Agranulocytose mortelle par intolérance de l'or chez un tuberculeux pulmonaire », (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 avril 1933).
- Flarer et Perrachia.** — « Observations et recherches sur la cure du lupus érythémateux et vulgaire par les sels d'or », (*Giornale italiano de dermatologia et sifilicopia*, février 1929, p. 11).
- Forestier (G.).** — « Le traitement des polyarthrites chroniques par les sels d'or. Résultats cliniques et contrôles hématologiques », (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930).

Fourcade. — *Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire* (Thèse Montpellier 1931).

Gomez (F.D.). — « Purpura, anémie grave et hypogranulocytose chez un tuberculeux pulmonaire traité par la crisalbine », (*Revista de la tuberculosis del Uruguay*, octobre 1932, p. 334).

Gougerot et Patt. — « Anaphylaxie clinique et humorale à l'or à la suite de plusieurs petites doses sous-cutanées, choc humoral intense à plusieurs accès », (*Bull. Soc. Franç. Dermatol. et Syph.*, p. 1339, 1932).

Gougerot et Blum. — « Syndrome hémogénique tardif post-aurique », (*Soc. Franç. Dermatol. et Syph.*, 15 juin 1932).

Griveaud (E.). — « Purpura aurique avec bulles », (*Bull. Soc. Franç. Dermatol. et Syph.*, juin 1932).

Gutierrez. Alix, Paz, de Vega. — « Modifications expérimentales de la vitesse de sédimentation sous l'influence des préparations d'or durant le traitement », (*Los progresos de la clinica*, juin 1933).

Hinault et Braillon. — « Huit cas de purpuras au cours de la chrysothérapie », (*Soc. et. Sc. de la tub.*, 11 février 1933, *Revue de la Tub.*, avril 1933).

Hinault (V.) et Mollard (H.). — *Le traitement aurique de la tuberculose*, 1 vol. 1934, Vigot éd.

Houghton (L.E.). — « Influence of gold salts on hémogram in pulmonary tuberculosis, Method of blood assesement », (*Tubercle*, juin 1932).

Hughes (T.A.) et Shrivastava (D.L.). — « Blood changes following injection of sanocrysin in pulmonary tuberculosis » (*British Méd. Journal*, 16 août 1930).

— « Modifications leucocytaires consécutives à l'injection de la sanocrysine dans la tuberculose pulmonaire et leurs significations », (*Indian Journ. Méd. Rev.* octobre 1931).

Jacob et Douady. — « Un cas d'agranulocytose chez une malade traitée par la crisalbine », (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mai 1930).

Jacquelin (A.) et Allanic. — « Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique », (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 avril 1932).

- Jauneau (R.).** — *Les accidents de la médication aurique. Leur polymorphisme.* (Thèse, Paris, 1931).
- Jullien.** — « L'examen du sang au cours de la chrysothérapie », (*Rev. prat. Biol. appliq.*, n° 6, août 1934).
- Jullien (W.).** — « Remarques sur les modifications sanguines au cours de la chrysothérapie », (*Revue de la tuberculose*, n° 2, février 1934).
- « Aleucie hémorragique observée au cours d'un traitement par la crisalbine. Evolution favorable », (*Soc. Méd. Hôp.* Paris, n° 4, 12 février 1934).
- Leblanc (Marc).** — « Recherches expérimentales sur la toxicité des sels d'or », (*Revue de la tuberculose*, mai 1934).
- Lacapère (J.).** — « Au sujet des accidents de la chrysothérapie », (*Le sang*, 932, p. 221).
- Laignel, Lavastine et Reyt.** — « Accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie », (*La sang*, 1932, p. 452, 456, t. XI, n° 4).
- Manas.** — *Purpura hémorragique du à la chrysothérapie* (*Ann. de vias digestivas sangu et nutriciôn.* La Havane octobre 1930, p. 195).
- Margarot, Rimbaud et Betoulières.** — « Syndromes agranulocytaires au cours d'un traitement aurique », (*Soc. Dermatol.* Lyon, 15 février 1934).
- Moulinier, Channial, Ages.** — « Purpura hémorragique mortel au cours de la chrysothérapie », (*Soc. Méd. Hôp.* Lyon, 23 mai 1933).
- Neel (A.).** — « Purpura hémorragique mortel au cours de la chrysothérapie » (*Normandie Méd.* n° 4, avril 1934).
- Nicolas, Lebeuf, Charpy.** — « Purpura aurique », (*Bull. Soc. Franç. Dermatol. et Syph.*, n° 3, mars 1932, p. 328).
- Paraf (J.) et Peney.** — « Quelques points de la chrysothérapie de la tuberculose pylmonaire », (*Revue de la tuberculose*, mars 1932, p. 287).
- Pavie et Mollard.** — « Modifications de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique » (*Lyon Médical*, 16 octobre 1932, p. 405).
- Pavie (P.), Mollard (H.) et Lefèvre (P.).** — « Etude des modifications sanguines au cours de la chimiothérapie par les composés auriques », (*Revue de la tuberculose* t. XIII, n° 8, octobre 1932).

- Raimondi (A.A.) et Sangiovanni (A.C.).** — « Purpura hémorragique dû à la sanocrysine », (*Annales de Tisiologia del Hosp. Torm.* Buenos-Ayres, décembre 1926, n° 5, p. 107.).
- Sayé (L.).** — *Chimiothérapie de la tuberculose*. 1 vol. Seix et Banal éd. Barcelone, 1937.
- *Chrysothérapie de la tuberculose*. 1 vol. Salvat Barcelone, 1933.
- Sécher (Knud).** — *Traitement de la tuberculose par la sanocrysine*. — (Baillière, Paris, 1932).
- « A propos des états hémorragiques post-auriques », (*Le sang*, 1934, p. 834).
- Stephani et Delore.** — « Effet de la sanocrysine sur la résistance générale des tuberculeux exprimée par la variation de la formule d'Arneth », (*Progrès Médical* 3 octobre 1931).
- Stuhl.** — « Le krysolgan est-il un poison capillaire », (*Deutsch Méd. Woch.*, n° 7, 1924).
- Tzanck (A.).** — « Les accidents de la chimiothérapie », (*Le sang*, 1932, n° 8, p. 896).
- Vasda.** — « Métallothérapie et tableau sanguin », (*Tuberculose*, 10 décembre 1930, p. 294).
- Vigne (P.).** — « Purpura hémorragique mortel après chrysothérapie », (*Bull. Soc. Franç. Dermoth. et Syph., Soc. derm. de Lyon*, juillet, 1932).
- Weil (P.E.).** — « Le grand purpura hémorragique d'origine aurique », (*Paris Médical*, 1^{er} août 1931, p. 102-104).
- Weil (E.P.), et Gross (M.).** — « Les sels d'or organiques rendent le sang incoagulable » (*C.R. Soc. Biol. Paris* t. CVIII, 23 octobre 1931, p. 393).
- Weil (P.E.) et Bousser.** — « Trois nouveaux cas d'accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie », (*Le sang*, 1932, n° 7, p. 801).
- « Les états hémorragiques post-auriques », (*Le sang*, n° 8, 1932).

